Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. D. Plester
und dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Frommhold

Über die verschiedenartige Aufnahme markierter Glucose von der Nasenschleimhaut im sauren und alkalischen Bereich

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Konrad Busch
aus Korntal

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0114

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. D. Plester
und dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Frommhold

Über die verschiedenartige Aufnahme markierter Glucose von der Nasenschleimhaut im sauren und alkalischen Bereich

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Konrad Busch
aus Korntal

1969

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Dozent Dr. H. Breuninger
(Professor Dr. D. Plester)

2. Berichterstatter: Dozent Dr. U. Feine
(Professor Dr. W. Frommhold)

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

EINLEITUNG

Möglichkeiten, die Aufnahmefähigkeit der Nasenschleimhaut festzustellen 1

Beschaffenheit der aufnahmefähigen Stoffe 4

Bedeutung von pH und Pufferkapazität des Nasenschleims 5

Auswirkung intranasal verabreichter Medikamente 7

Problemstellung 10

METHODIK

Anwendung und Beschreibung des Meßgerätes 11

Versuchsanordnung 17

Abbau der Glucose 18

ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER NASE 19

ERGEBNISSE

I Markierte Glucose auf normale Nasenschleimhaut 23

II Markierte Glucose + destilliertes Wasser auf normale Nasenschleimhaut 28

III Markierte Glucose + Tris- Pufferlösung pH 8 nach GOMORI auf normale Nasenschleimhaut 30

IV Markierte Glucose + Trismaleat-Pufferlösung pH 6 nach GOMORI auf normale Nasenschleimhaut 34

Anhang 37

ZUSAMMENFASSUNG 39

LITERATURVERZEICHNIS 42

EINLEITUNG

Die Frage, inwieweit die Nasenschleimhaut irgendwelche Substanzen aufnehmen und gegebenenfalls durch Medikamente lokal und auf den gesamten Organismus eingewirkt werden kann, bedarf noch mancher Untersuchungen.

Zuerst gilt es zu klären, welche Möglichkeiten bestehen, die Aufnahmefähigkeit der Nasenschleimhaut festzustellen.

Die Methoden, mit denen bisher die Aufnahmefähigkeit der Nasenschleimhaut geprüft wurde, sind dreifacher Art:

a) Durch Farbstoffe
TRUTNEW und GROMOW zeigten an Experimenten mit Hunden, wie Methylenblau durch deren Nasenschleimhaut aufgenommen wird. Gleichzeitig wiesen sie nach, daß die Geschwindigkeit der Resorption vom Typus der Atmung abhängt. Bei Nasenatmung war der Farbstoff im Durchschnitt nach 1 Stunde 15 Minuten im Harn anzutreffen, während bei Mundatmung das Methylenblau erst nach 1 Stunde 42 Minuten erschien.

Weitere Untersuchungen mit Farbsoffen wurden von ISHIHARA am Menschen und LAPIN und UMANSKIJ an Hunden durchgeführt. Beide Wissenschaftler fanden, daß die Mucosa der Nase im Vergleich zum übrigen Respirations- und Verdauungstrakt eine wesentlich geringere Aufnahmefähigkeit besitzt. Der Nachweis der Resorption erfolgte durch calorimetrische Messung der Blutkonzentration.

Bei Affen fand YOFFEY eine in die Nase eingebrachte Evans-Blaulösung schon nach kurzer Zeit in der Lymphe des Ductus cervicalis wieder.

BREUNINGER untersuchte mit Hilfe des Farbstoffes Eosin in 2 verschiedenen Löslichkeitsformen (wasserlöslich und organisch löslich) wieder die Aufnahmefähigkeit der mensclichen Nasenschleimhaut. Schon 15 Minuten nach Aufpinseln auf die

Schleimhaut konnte im Venenblut durch Extraktion und papierchromatographische Aufarbeitung der Farbstoff qualitativ nachgewiesen werden. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den 2 verschiedenen Löslichkeitsformen in Bezug auf die Resorptionsgeschwindigkeit war nicht feststellbar. Dagegen steht die Aufnahmefähigkeit der Nasenschleimhaut für beide Löslichkeitsformen in deutlichem Gegensatz zur Aufnahmefähigkeit der äußeren Haut, wo in Wasser gelöste Substanzen kaum aufgenommen werden.

b) Durch Medikamente

ZASASOV untersuchte an der Nasenschleimhaut des Hundes die Resorption von Pilocarpin, Atropin und Adrenalin. Pilocarpin und Atropin waren sehr schnell im Blut nachweisbar und hatten eine deutliche Wirkung auf die Blutgefäße. Anders verhielt es sich bei Adrenalin, das nur langsam von der Nasenschleimhaut aufgenommen wurde. Auch war die Wirkung auf den Körper viel undeutlicher.

Die Resorption von Sulfothiazollösung und -puder konnte von RICHTNER histologisch durch ihre Eigenfluoreszenz verfolgt werden. Während eine Sulfothiazollösung sehr schnell in die Nasenschleimhaut eindrang, fand man Puder in größeren Mengen erst nach ungefähr 3 Stunden.

Bisher registrierte man nach Applikation eines Stoffes auf der Nasenschleimhaut dessen Wirkung auf den Gesamtorganismus oder eine Organgruppe, zog aus dem Verhalten des Blutspiegels und der Nierenausscheidung indirekte Schlüsse oder verschaffte sich durch extrahierte Schleimhautstücke mittels quantitativer Analyse einen Einblick in den Resorptionsmechanismus.

Ein interessanter Fortschritt gelang schließlich NAUMANN, der fluoreszierende Medikamente direkt am lebenden Gewebe mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskopes nachweisen konnte. Die schlechteste Resorption fand er beim Plattenepithel im Mund- und Rachenbereich. Dagegen war die Aufnahmefähigkeit der Schleimhaut im Respirationstrakt kaum schlechter als die der Darmschleimhaut. Von den unter-

suchten Medikamenten drang Atebrin in der Zeiteinheit viel schneller ein als z.B. Aureomycin. Auch hängt nach NAUMANNS Feststellung die Resorption wesentlich vom anatomischen Bau und Bedeckung (Schleim, Cilien) der Oberfläche ab und ist direkt proportional der Einwirkungszeit, solange diese 30 Minuten nicht überschreitet.

c) Durch radioaktive Isotopen

Die Einführung der radioaktiven Isotopen bedeutete eine wesentliche Verbesserung gegenüber den bisher angewandten Methoden, denn auf diese Weise ist es möglich, dem Körper einen markierten Stoff zuzuführen, der für ihn kein Fremdkörper ist, der aber dennoch leicht verfolgt werden kann. Hier sei kurz auf die Tatsache hingewiesen, daß sich die verschiedenen Isotopen eines Elementes nur durch ihr Atomgewicht, d.h. durch die Masse des Kerns, nicht aber durch ihre chemischen Eigenschaften (diese sind ja bekanntlich an die Elektronenschale gebunden) vom Ausgangselement unterscheiden. Das zur Zeit bedeutendste Isotop, aus dem eine große Zahl markierter Verbindungen besteht, ist ohne Zweifel der radioaktive Kohlenstoff ^{14}C. Er ist ein reiner ß-Strahler mit einer Halbwertszeit von 5568 Jahren. Er wurde erstmalig 1940 von RUBEN und KAMEN durch Kernreaktion ^{13}C ——— ^{14}C dargestellt.

Erste Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen in Gestalt uniform markierter ^{14}C D-Glucose, welche die Aufnahmefähigkeit der Schleimhaut von Nase, Mund und Ohr prüfen, werden in der Dissertation von H.J. BERL beschrieben. Am aufnahmefähigsten in der Zeiteinheit war die Zungenschleimhaut, danach kamen Mund-, Nasen- und Mittelohrschleimhaut. An der Nase konnte weiterhin gezeigt werden, daß zwischen der Schleimhaut von Nasenmuschel und Nasenseptum kein Unterschied, zwischen hyperplastisch und vasomotorisch veränderter Nasenschleimhaut dagegen ein deutlicher Unterschied in der Aufnahmefähigkeit besteht. Bei der ersteren war sie gering, bei der letzteren groß. Bemerkenswert war auch, daß bei gleichzeitiger Gabe von markierter Glucose und Privin die Resorption an der normalen Nasenschleimhaut nur noch 37 % betrug

Die zweite Frage betrifft die Beschaffenheit der aufnahmefähigen Stoffe und Lösungen

Bevor irgendwelche Stoffe von der Mucosa der Nase aufgenommen werden können, müssen sie die bedeckende Schleimschicht durchdringen. Nach Untersuchungen von BREUNINGER besteht die Schleimdecke aus einem einheitlichen Kolloid, das beim Wechsel der chemischen Reaktion seine Konsistenz ändert. Die direkt der Schleimhaut aufliegende Schicht ist leicht alkalisch und weist eine geringere Viskosität auf als die äußere, mehr sauere. Ansäuerung und Viskositätszunahme sind wohl vorwiegend durch den CO_2-Gehalt der Atemluft bedingt. (HILDING u.a.)

Für nicht dissoziierte wasserlösliche Substanzen (Glucose) und nicht gelöste Makromoleküle (kolloidales Gold) ergaben die Untersuchungen von BREUNINGER, daß die Diffusionsgröße von der Viskosität der Schleimdecke, die aus dem pH-Wert resultiert, abhängig war. Die Diffusionsgeschwindigkeit nahm umso mehr zu, je alkalischer der Nasenschleim war, und erreichte bei pH 10 annähernd die Verhältnisse, wie sie im Wasser zu beobachten sind. Anders verhielt es sich mit völlig oder teilweise dissoziierten Stoffen, die entweder in allen Schichten gleichmäßig diffundierten (z.B. Megaphen) oder die, wie am Beispiel des Adrenalin gezeigt wurde, nur durch die äußere saure Schicht gelangten und dann von der alkalischen adsorbiert wurden. Natürlich soll eine isolierte Betrachtung der Schleimschicht nicht zu Fehlschlüssen verleiten. Schleimhaut und Schleimschicht stellen in jedem Fall eine funktionelle Einheit dar.

Im Einklang mit den oben nur für die Schleimschicht gemachten Feststellungen stehen Untersuchungen von TA-PEN LIN, der herausfand, daß basische Farbstoffe wesentlich besser an der Nasenschleimhaut des Kaninchens resorbiert werden.

NAUMANN dagegen stellte bei Intravitalbeobachtungen an der Nasenschleimhaut desselben Tieres fest, daß saure

Lösungen viel schneller resorbiert werden als basische. Saure Lösungen zeigten eine weite Oberflächenausbreitung und intercelluläre Resorption in breiten paravasalen Bändern mit schnellem Abtransport. Jedoch war bei basischen Lösungen nur eine begrenzte Oberflächenausbreitung, eine intracelluläre Aufnahme aber mit Eintritt in die Gefäßwandelemente zu beobachten. Dissoziierte Verbindungen stellten in ihrem Verhalten ein Bindeglied zwischen beiden Lösungsformen dar. Kolloidale Lösungen wurden, abhängig von der Teilchengröße, wesentlich schlechter resorbiert. Ein Eintritt in die Gefäße erfolgte nicht.

Nach YOFFEY, der vor allem die Aufnahme von Eiweißkörpern prüfte, werden diese nur bis zu einem Molekulargewicht von 70 000, was der Größe von Serumalbumin entspricht, aufgenommen. Auch wies er nach, daß Viren nicht direkt die Nasenschleimhaut passieren. Sie setzen sich vielmehr auf der Nasenschleimhaut fest, vermehren sich und entrieren dann in die submucösen Lymphräume. In den Lymphknoten werden sie zunächst festgehalten und gelangen von hier mit den Lymphozyten in die Blutbahn.

Bevor ich mich mit der dritten Frage beschäftige, die sich auf die Auswirkungen intranasal verabreichter Medikamente bezieht, möchte ich zuerst noch einige Ausführungen über die Bedeutung von pH-Wert und Pufferkapazität des Nasenschleims machen, da nach meiner Ansicht eine solche Klärung mit den in dieser Arbeit behandelten Problemen eng zusammenhängt.

Der pH-Wert des Nasenschleims soll nach PROETZ zwischen 7,6 und 8,4 schwanken. Andere Autoren (z.B. FABRICANT) gaben mit Hilfe verschiedener Bestimmungsmethoden wechselnde Werte um den Neutralpunkt an , teilweise auch in den sauren Bereich hinein. Bedeutsam ist ebenfalls die Beobachtung von REDENDO-PIZARRO und CAVAY-HAZEN, daß das Sekret im Augenblick der Ausscheidung alkalisch sein und später Tendenz zur Ansäuerung zeigen soll. Diese Ansäuerung kommt nach HILDING vor allem durch den Kohlensäuregehalt der

Ausatmungsluft zustande. Nach BREUNINGER traten im Bereich der unteren Muschel sehr wechselnde pH-Werte zwischen 6,4 und 7,8 auf.

Nun gilt es vor allem zu klären, inwieweit die Schleimschicht Abweichungen vom Neutralpunkt, die auf die Schleimhaut, besonders auf den Ciliarapparat schädlich wirken, auszugleichen vermag. In der Dissertation von V.SPRINGER konnte anhand histologischer Präparate von der Nase eines Meerschweinchens gezeigt werden, daß ein alkalischer Schleim, bestehend aus einer Tris-Pufferlösung pH 8 und 1% Na-Alginat, an der Nasenschleimhaut und an dem Ciliarapparat keine Veränderungen hervorruft. Weiterhin wurden bei Anwendung einer Kaliumbichromatlösung mit pH 3,8 schwerste nekrotische Entzündungen mit Zerstörung der Nasenmuschel und Anteilen des Septums festgestellt. Dagegen waren die Veränderungen bei den Tieren, die mit Kaliumbichromatlösung nach Vorgabe von Tris-Pufferschleim pH 7,5 beschickt worden waren, weitaus geringer. Auf Grund letzterer Erkenntnisse scheint bei regelmäßiger Anwendung von Pufferschleim ein therapeutischer Weg gefunden zu sein, die Nasenschleimhaut von Leuten, die ständig Säuredämpfen ausgesetzt sind, z.B. Arbeiter der Chromindustrie vor Atrophie und oft nachfolgender Septumperforation zu bewahren.Diese Schäden sind nur möglich, weil durch den ständigen Säurekontakt die Pufferkapazität des Nasenschleims erschöpft wird, obwohl BREUNINGER herausfand, daß die Pufferkapazität gegenüber Säuren wesentlich besser ist als gegenüber Alkali.

Und nun zu der Frage, wie sich intranasal verabreichte Medikamente auswirken.

a) Auf den Gesamtorganismus

Durch eine intranasale Verabreichung von Medikamenten eine Allgemeinwirkung auf den Gesamtorganismus zu erreichen, wurde in geringem Umfang bereits versucht. So konnten schon die alten Chinesen, indem sie trockene Krusten von Kuhpocken in die Nase einführten, Immunität gegen diese Krankheit erzeugen.(KLEBS)

Andere Autoren wie SABELLI, BLAZEK und EGIDI hatten durch nasale Applikation eines Impfstoffes gegen Diphterie recht gute Erfolge.

COLLENS und GOLDZIEHER konnten, als sie 100 Einheiten Insulin nasal verabreichten, nach kurzer Zeit einen akuten Blutzuckerabfall registrieren, der dem einer subcutanen Injektion von 10 Einheiten gleichkam.

Nach HYDE und TONNDORF soll ein Nasenspray mit Hyoscin und Atropin bei See- und Bewegungskrankheiten eine günstige Wirkung entfalten.

Über die Anwendung von löslichem Vasopressin als Nasenspray bei Diabetes insipidus berichtet FABRICANT. So genügten 3-7 Sprühstöße, um die Harnmenge in 24 Stunden von 6 Liter auf 2,5 Liter herabzusetzen.

HUNTINGFORD und später GUGLIELMONE verwendeten bei Lactationsstörungen synthetisches Oxytocin als Nasenspray. Beiden gelang es auf diese Weise, die ungenügende Milchentleerung zu beseitigen und sekundär einen umfangreicheren Milcheinschuß zu erreichen.

Schließlich ist auch das noch heute angewandte Schnupfen von Cocain und Tabak mit seiner Wirkung auf den Gesamtorganismus bekannt.

In diesem Kapitel sei noch darauf hingewiesen, inwieweit Medikamente, die an sich nur örtlich zur Wirkung kommen sollen, darüber hinaus auch den Gesamtkörper

beeinflussen. So konnte BREUNINGER durch Untersuchungen an Mensch und Tier zeigen, daß Auswirkungen vasokonstriktorisch wirksamer Mittel der Adrenalin- und Imidazolreihe, selbst in hoher Dosis, im Gesamtorganismus nicht nachweisbar sind. Anders dagegen verhielt es sich bei den gefäßerweiternden Mitteln (z.B. Histamin), die bei hoher Dosierung eine deutliche Wirkung auf den Körper erkennen ließen.

b) Lokal

In der Nase finden Medikamente in Form wässeriger und visköser Nasentropfen ihre praktische Anwendung. Die Verwendung von Stoffen in Salbenkonsistenz, wie sie früher teilweise angegeben wurde , ist nicht ratsam, da eine mechanische Verteilung auf dem Respirationsepithel zur erheblichen Schädigung des Ciliarapparates der normalen Schleimhaut führen würde.(PROETZ und NAUMANN)

Von entscheidender Bedeutung für die örtliche Behandlung der Nasenschleimhaut ist die Verträglichkeit und Verweildauer des benützten Arzneimittelträgers. Auf diesem Gebiet liegen vor allem von BREUNINGER aufschlußreiche Untersuchungen vor. Es stellte sich heraus, daß ein Arzneimittelträger, der sich ähnlich verhält wie genuiner Nasenschleim, im Hinblick auf Verträglichkeit und Verweildauer am geeignetesten ist. Auch auf unspezifische Reaktionen, vorwiegend durch osmotischen Reiz hervorgerufen, muß hingewiesen werden. Hypertonische Lösungen von Kochsalz und Glucose bewirken, abhängig von ihrem osmotischen Druck, eine Hypersekretion, ebenso eine vorübergehende Vasokonstriktion wie auch -dilatation der normalen Schleimhaut. Nach PROETZ treten nachweisbare Schäden erst ein, wenn eine mehr als fünffach normotone Lösung verwendet wird.

In der Hauptsache werden heute abschwellende Mittel zur örtlichen Behandlung der Nasenschleimhaut angewandt. Wir unterscheiden zwei Hauptgruppen, nämlich die Brenzkatechingruppe (Vertreter Adrenalin) und die Imidazol-

gruppe.(Vertreter Naphazolin) Ihre entscheidende Wirkung beruht auf einer Verbesserung der Luftdurchgängigkeit, wobei aber gleichzeitig eine Sekretverminderung in Kauf genommen werden muß. Da es durch die abschwellenden Sympathomimetica auch zu einer Vasokonstriktion kommt, können nachfolgend angebotene Medikamente nur noch zu einem geringen Teil verwertet werden. Daher muß die am stärksten abschwellende Substanz nicht immer die therapeutisch brauchbarste sein.

Bedeutsam ist auch das Verhalten der Gefäße bei örtlicher Anwendung anderer vegetativ wirksamer Pharmaka. Die lokale Applikation von Dihydroergotamin und Hydergin ergibt eine durch Vasodilatation bedingte Verengung des Nasenlumens. Durch Einsprühen von Megaphen und Ronicol kommen keine einheitlich meßbaren Veränderungen in der menschlichen Nase zustande. Eine isolierte Hemmung der Schleimsekretion ohne Veränderung des Nasenlumens wird unter Einwirkung von Atropinsulfat beobachtet. Die Anwendung von Antihistaminica im Tierexperiment brachte keinen sichtbaren Erfolg. Mit Corticoiden kann an der normalen Nasenschleimhaut des Menschen dosisabhängig eine Verminderung der Sekretion nachgewiesen werden. Die Schleimhaut des Kindes reagiert praktisch wie die des Erwachsenen. Durch örtliche Anwendung von Vitamin A, vor allem in öliger Lösung, läßt sich an normaler und leicht atrophischer Schleimhaut eine meßbar stärkere, von der Dosierung abhängige Schleimproduktion bewirken. Dagegen kann bei Anwendung von Panthenol (5% Emulsion) an der atrophischen Schleimhaut keine objektive Besserung festgestellt werden.

Aus den oben gemachten Ausführungen ergibt sich daher als anzustrebendes Ziel einer örtlichen Behandlung der Nasenschleimhaut:
1) Bei acuter Rhinitis die Symptome einer absehbaren und spontan ausheilenden Entzündung abzuschwächen.
2) Bei anlagebedingten Erkrankungen, wie allergischer, hyperplastischer, atrophisher Rhinitis sowie bei

Rhinopathia vasomotoria durch Dauer- oder Intervallbehandlung eine den physiologischen Verhältnissen möglichst entsprechende Funktion der Nase zu erreichen.

Problemstellung

Die vorliegenden experimentellen Untersuchungen können im Rahmen des bis jetzt beschriebenen Gesamtkomplexes nur einen kleinen Beitrag liefern. Sie sollen im wesentlichen prüfen, ob die Fähigkeit der menschlichen Nasenschleimhaut eine uniform markierte ^{14}C D-Glucose aufzunehmen, durch Zugabe einer alkalischen oder sauren Puffersubstanz verändert wird.

METHODIK

Anwendung und Beschreibung des Meßgerätes

1) Anwendung

Da zur Untersuchung von physiologischen Abläufen im menschlichen und tierischen Organismus neben der In-vitro-Messung in zunehmenden Maß die kontinuierliche Messung von Stoffwechselvorgangen am intakten Körper an Bedeutung gewinnt, wurde ein neues $^{14}CO_2$-Exhalations-meßgerät von der Firma FRIESEKE & HOEPFNER entwickelt.

Bekanntlich gehen 50-75 % des mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenstoffs in Atmungskohlensäure über. Dieser Prozentsatz erhöht sich auf über 95 % für den beim Stoffwechsel umgesetzten Kohlenstoff. Führt man daher einem Patienten oder Versuchstier bestimmte mit ^{14}C markierte organische Verbindungen zu, so kann man aus der zeitlichen Änderung des $^{14}CO_2$-Gehaltes der Ausatmungsluft und der Gesamtaktivität Rückschlüsse auf die Aufnahme und den Stoffwechsel ziehen.

Das hier verwendete Meßgerät ist eine wesentliche Verbesserung gegenüber den bisher bekannten Exhalationsmeßgeräten, die vorwiegend mit Ionisationskammern als Strahlungsdedektoren arbeiten. Die Meßempfindlichkeit des mit großflächigen Methandurchflußzählrohren ausgestatteten $^{14}CO_2$-Exhalationsmeßgerätes FHT 50 A konnte um das Zehnfache gesteigert werden. Auch fällt die sehr aufwendige Trocknung des beheizten Hauptluftstromes zur Vermeidung von Kondenswasserbildung weg. Außerdem kann bei diesem neuen $^{14}CO_2$-Exhalationsmeßgerät die im Dauerbetrieb unvermeidbare Kontamination durch einen in seiner

Intensität einstellbaren Kompensationsstrahler in einem weiten Bereich ausgeglichen werden.

Zum ersten Mal wurde dieses $^{14}CO_2$-Exhalationsmeßgerät von UTHGENANNT u.a. zur Prüfung der Pankreasfunktion benützt. Mit Hilfe eines Glycerin $^{14}C_1$ Tripalmitat-Testes bewies er an den Ergebnissen von 100 Untersuchungen die große Empfindlichkeit der $^{14}CO_2$-Exhalationsmessung und zeigte die Möglichkeit, eine pankreatogene Maldigestion von einer intestinalen Malabsorption zu unterscheiden.

Auch in der weiter vorn schon beschriebenen Dissertation von H.J.BERL wurde dieses Meßgerät verwendet, um die Aufnahme markierter Glucose von Schleimhäuten in Nase, Mund und Ohr zu untersuchen.

2) Meßprinzip

Die Untersuchung der Atemluft erstreckt sich auf eine Bestimmung des CO_2-Gehaltes sowie auf eine Messung der ^{14}C Aktivität.

Zum Auffangen der ausgeatmeten Luft dient eine Atemglocke, der die Frischluft für die Patienten über ein Filter zugeführt wird. Eine Pumpe fördert die Atemluft kontinuierlich zu einem Infrarotabsorptionsmeßgerät, das den CO_2-Gehalt der Luft mißt. Da die maximale Durchflußmenge der CO_2-Meßküvette kleiner ist als die im Mittel erforderliche Durchflußmenge, liegt die CO_2-Küvette in einem Bypass. Die in Volumenprozent geeichte Anlage ist für die Meßbereiche 0-2 % und 0-5 % CO_2 angelegt. Die Anzeige ist praktisch linear.

Im Anschluß an die CO_2 Bestimmung erfolgt die Messung der ^{14}C-Aktivität.Als Dedektoren werden 2 Großflächenzählrohre FH 407 G verwendet, die an beiden Seiten einer Gasküvette anliegen. Um ein Beschlagen der Küvette durch die Feuchtigkeit der Atemluft zu verhindern, wird zu Beginn der Messung Warmluft angesaugt, sodaß die Küvette und die Verbindungsschläuche aufgeheizt

werden. Die Meß- und Schirmzählrohre beider Dedektoren sind jeweils parallelgeschaltet und an einen gemeinsamen Vorverstärker FHT 640 D 4 angeschlossen.

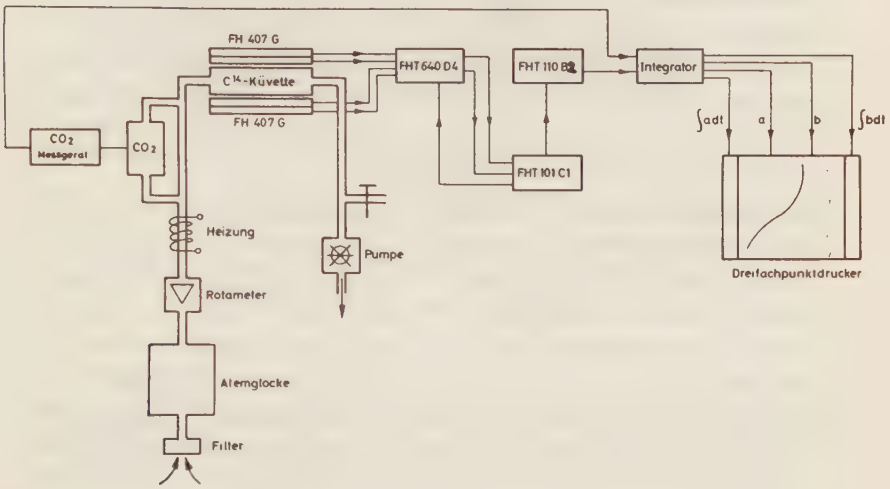


Abbildung 1: Blockschaltbild des CO_2 Exhalationsmeßgerätes FHT 50 A mit Vorverstärker FHT 640 D 4; Hochspannungserzeuger mit Vor-Rück-Zähler FHT 101 C 1 und linearem Ratemeter FHT 110 B 2 (EL 3100/72)

Die nachgeschaltete Elektronik kann auf verschiedene Weise zusammengestellt werden. Bei der in Abbildung 1 dargestellten Meßanordnung sind die beiden Vorverstärkerausgänge an eine Differenzstufe angeschlossen (im Hochspannungserzeuger FHT 101 C 1 enthalten). In dieser Stufe wird die Impulsfolge der beiden Schirmzählrohre von der der Meßzählrohre subtrahiert, um den Nulleffekt der Anordnung herabzusetzen. Auf die Differenzstufe folgt ein Ratemeter FHT 110 B 2 (EL 3100/72), das die Impulsrate (Imp./min.) bildet und anzeigt. Um den Nulleffekt noch

weiter zu reduzieren, wird dem Eingang II des Ratemeters eine feste Impulsfrequenz 125 Imp./min. zugeführt und durch das Ratemeter von der Meßimpulsrate I abgezogen (Betriebsart I - II).

Zur Registrierung der gemessenen Impulsrate (^{14}C Gehalt) und des prozentualen CO_2 Gehaltes dient ein Dreifarbenpunktdrucker. Außerdem werden durch einen Integrator die genannten Meßwerte über die Meßzeit integriert und die Ergebnisse (Impulszahl entsprechend der ausgeatmeten Gesamtaktivität sowie CO_2-Menge in g) als Randmarkierungen aufgezeichnet. Der Punktdrucker bildet und registriert ferner den Quotienten $\frac{\text{Impulsrate}}{CO_2\text{-Gehalt}}$.

Die Dosierpumpe zum Ansaugen des Hauptluftstromes kann in einem Bereich von 0 - 1,2 m^3/h kontinuierlich geregelt werden. Die jeweils eingestellte Durchflußmenge wird an einem Rotameter abgelesen. Für die Abluft ist ein Schlauchanschluß vorgesehen, der an einen Abzug angeschlossen werden kann.

Zur Eichung der Anlage und Funktionskontrolle ist eine 10 l Flasche gefüllt mit Luft und 3% CO_2 bei einer spezifischen Aktivität von 5 nCi/l vorgesehen.

3) Aufbau

Das CO_2 Exhalationsmeßgerät FHT 50 A besteht aus zwei Hauptteilen und zwar der Atemglocke, in der die ausgeatmete Luft aufgefangen wird und dem fahrbaren Meßwagen, der die Pumpe zum Absaugen der Meßluft, der Dedektoranordnung einschließlich der Gasflasche für die Zählgasversorgung sowie sämtliche Meßgeräte trägt. Abbildung 2 zeigt den Aufbau eines Meßplatzes.

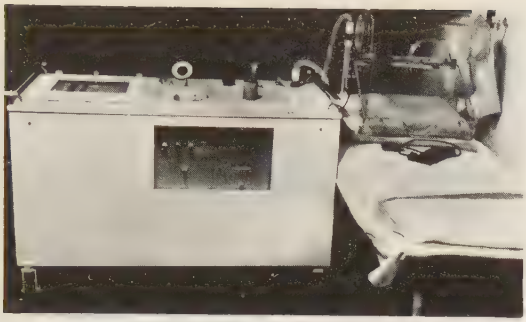


Abbildung 2: $^{14}CO_2$-Exhalationsmeßgerät FHT 50 A. Atemhaube mit aufblasbarer Gummimanschette. Rotameter zur Einstellung des Luftdurchsatzes seitlich an der Atemhaube. CO_2-Meßeinheit und Zählrohre mit Elektronik im fahrbaren Tischgerät, das allseitig zugänglich ist.

3a) Atemglocke (vgl. Abbildung 3)

Die Atemglocke ist aus Plexiglas hergestellt. Ihr Oberteil kann aufgeklappt werden. Außer dem mit einer Manschette abgedichteten Ausschnitt für den Hals des Patienten sind zwei seitliche Öffnungen vorhanden. Durch die eine Öffnung, an der ein Schutzhandschuh befestigt ist, kann die Bedienungsperson in das Innere der geschlossenen Atemglocke hineingreifen. Die zweite Öffnung ist mit einer Zellophanfolie verschlossen; sie dient zur Verständigung zwischen Bedienungsperson und Patient. An der Atemglocke sind weiterhin das Luftfilter für die Frischluftzufuhr sowie das Rotameter zur Messung der angesaugten Atemluft angebracht. Die ausgeatmete Luft wird über eine Schlauchverbindung zum Meßwagen geleitet.

Abbildung 3: Untersuchungsperson mit Kopf in der Atemhaube

3b) Meßwagen

Auf der Tischplatte des Meßwagens befindet sich das Fenster des eingebauten Dreifarbenpunktdruckers sowie ein Feld mit den wichtigsten Anzeige- und Bedienungselementen. Die vier Seitenteile sind mit Camloc-Verschlüssen befestigt und können daher leicht abgenommen werden. Im unteren Teil des Wagens befindet sich die Dedektoranordnung, die aus den beiden Methandurchflußrohren FH 407 G, dem Schwellwert-Vorverstärker FHT 640 D 4 und der zwischen den Zählrohren eingesetzten Meßküvette besteht. Um sich den bei den Messungen auftretenden Problemen anzupassen , stehen vier Durchflußküvetten mit 500, 1250, 2500 und 2900 ccm zur Verfügung. Die Küvetten zu 500, 1250 und 2500 ccm sind beidseitig mit einem Schutzgitter und einer Kunststoff-Folie von ca 1 mg/ccm abgeschlossen. Die Küvette zu 2900 ccm ist fensterlos.
Für die Methanversorgung der Zählrohre sind eine 5 l Flasche mit 150 atü und ein Doppeldruckminderer vorgesehen. Ein Magnetventil zum Ein- und Ausschalten der Zählgaszufuhr wird gleichzeitig mit Pumpe und Heizung eingeschaltet. Durch diese Koppelung wird eine ausreichende Vorspülung der Zählrohre mit Methan sichergestellt und außerdem ein weiteres Ausströmen des Gases nach Abschalten des Gerätes verhindert.

Versuchsanordnung

Untersucht wurde mit dem $^{14}CO_2$-Exhalationsmeßgerät die Aufnahme markierter Glucose durch die normale, d.h. keine krankhaften Veränderungen aufweisende menschliche Nasenschleimhaut. Dabei wurde eine uniform markierte ^{14}C D-Glucose mit einer spezifischen Aktivität von 307 mCi/mM benützt. Sie lag in einer neutralen, hypotonen Lösung vor und wurde mit einer Einmalspritze auf die rechte oder linke untere Nasenmuschel aufgeträufelt. Die Spitze der Kanüle war, um Verletzungen der Schleimhaut zu vermeiden, mit einem kleinen Polyäthylenschlauch geschützt. Die verwendete Menge betrug bei der Versuchsreihe:

I) 0,05 ml markierte Glucose (= 2,5 µ Ci)

II) 0,05 ml markierte Glucose (= 2,5 µ Ci)
+ 0,05 ml destilliertes Wasser

III) 0,05 ml markierte Glucose (= 2,5 µ Ci)
+ 0,05 ml Tris-Pufferlösung pH 8 nach GOMORI

IV) 0,05 ml markierte Glucose (= 2,5 µ Ci)
+ 0,05 ml Trismaleat-Pufferlösung pH 6 nach GOMORI

Dagegen hatte bei der intramusculären und intravenösen Gabe die uniform markierte ^{14}C D-Glucose nur eine spezifische Aktivität von 2,9 mCi/mM. Auch hier wurden 2,5 µ Ci, aber in 0,25 ml gegeben. Nachdem der Zeitpunkt der Gabe auf dem Papier des Schreibers markiert war, wurde die Atemglocke geschlossen. Die Messung dauerte 30 Minuten. Diese Zeitspanne wurde gewählt, da nach Untersuchungen von BREUNINGER innerhalb dieser Zeit wässerige Lösungen von der Nasenschleimhaut verschwunden sind.

Die 95 Personen, die für die vorliegenden Untersuchungen herangezogen wurden, waren stationäre und ambulante Patienten der Hals-Nasen-Ohrenklinik in Tübingen. Sie waren über den Zweck der Untersuchung unterrichtet worden und hatten ihre Zustimmung dazu gegeben.

Abbau der Glucose

Da als Testsubstanz unserer Untersuchungen Glucose verwendet und eines ihrer Abbauprodukte (CO_2) von unserem Meßgerät registriert wird, soll hier noch kurz ausgeführt werden, wie Glucose im intermediären Stoffwechsel abgebaut wird. Nähere Angaben sind in jedem physiologisch-chemischen Lehrbuch nachzulesen.

Wir unterscheiden zwei Abbauwege:

1.) den glykolytischen Abbau nach EMBDEN-MEYERHOF
2.) den direkten oxydativen Abbau nach DICKENS-WARBURG-HORECKER (= Pentose-Phosphat-Zyklus)

Bevor die Glucose im intermediären Stoffwechsel über diese zwei Wege abbgebaut werden kann, muß sie zuerst mit Hilfe von ATP und spezifischen Fermenten phosphoryliert werden. Es entsteht dabei Glucose-6-Phosphat.

Beim EMBDEN-MEYERHOF-Weg wird danach Glucose-6-Phosphat über Triosephosphate bis zur Brenztraubensäure bzw. Milchsäure abgebaut. Im Citronensäurezyklus nach KREBS erfolgt der weitere Abbau einer " Aktivierten Essigsäure " (= Acetyl CoA), die durch Umwandlung der Brenztraubensäure in aktives Acetat entstanden ist, oxydativ zu CO_2 und H_2O.

Der zweite Abbauweg nach DICKENS-WARBURG-HORECKER geht auch vom Glucose-6-Phosphat aus, wobei über 6-Phosphoglukonsäure CO_2 und Ribose-5-Phosphat entstehen. Darauf wird das C_5-Molekül in ein C_3- und C_2-Bruchstück aufgespalten. Das C_3-Bruchstück ist ein Triosephosphat, das wie beim EMBDEN-MEYERHOF-Zyklus weiter abgebaut werden kann. Der C_2-Rest kann zu zwei CO_2 oxydiert werden. Durch ständige Wiederholung dieses Vorganges kann ein Glucosemolekül nach dem anderen abgebaut werden.

Die bei beiden Abbauwegen freiwerdende Energie wird zu einem großen Teil in ATP gespeichert.

ANATOMIE UND PPHYSIOLOGIE DER NASE

Beim Menschen und den meisten Säugetieren ist der Nasenraum durch das knorpelige Septum in zwei Nasenhöhlen geteilt. Die Nasenhöhle wiederum wird in Vorhof (Vestibulum) und Hauptraum (Cavum) unterteilt.

In unserem Zusammenhang interessiert vor allem der histologische Aufbau. Der Vorhof wird von Epidermis ausgekleidet, an der sich eine haarführende und haarfreie Zone unterscheiden lassen. In dem mit Haaren, den Vibrissen, ausgestatteten Teil kommen apokrine Drüsen vor, während die haarlose Hautpartie drüsenlos ist. An der Grenze zwischen Cavum und Vorhof, an der das Plattenepithel in Flimmerepithel übergeht, dringen kapillarreiche Bindegewebspapillen und Kapillarschlingen in das Epithel ein.

Das Cavum nasi besitzt einen Überzug von respiratorischer Schleimhaut (mehrreihiges Flimmerepithel). Die Härchen der Flimmerzellen tauchen in einen Film von Schleim, der zum Teil von den zahlreichen Becherzellen abgesondert wird, die in Einsenkungen der Mucosa gehäuft auftreten. Kugelige Gruppen von Becherzellen bilden insbesondere am Nasenseptum sogenannte endoepitheliale Schleimdrüsen. Der Flimmerschlag treibt den Schleim den Choanen zu. Von der Lamina propria wird das Epithel durch eine sehr dicke Basalmembran getrennt. Verzweigte tubulo-alveoläre Schleimdrüsen findet man in der Pars respiratoria überall, vor allem auf der Medialfläche der mittleren Muschel. Die gemischten vorwiegend mukösen Glandulae nasales erreichen teilweise das Gebiet der Schwellkörper. In der subepithelialen Schicht der Tunica propria findet man eine diffuse Einlagerung von Rundzellen, teilweise auch richtigen Lymphfollikeln. Die tieferen Lagen der Tunica propria sind zellärmer. In ihnen liegt die Mehrzahl der Drüsenpakete (Drüsenschicht).

Die Schleimhaut der Nasenhöhle zeichnet sich durch den Besitz eines umfangreichen venösen Schwellkörpers aus. Erhebliche Stärke erreicht das Schwellgewebe in der unteren und

mittleren Muschel, an den hinteren Enden aller drei Conchae, sowie am Tuberculum septi. Die venösen Schwellkörper werden durch senkrecht zum Epithel aufsteigenden Arterien gespeist, die erst in der subepithelialen Schicht in ein Kapillarnetz übergehen. Aus diesem sammeln sich dünnwandige kleine Venen, um sich in die oberflächlichen Venenräume des Schwellgewebes fortzusetzen. Das Blut dieser Rindenschicht strömt in das eigentliche Schwellgewebe ab, dessen weite Lakunen kräftige aus glatter Muskulatur bestehende Sphinkteren aufweisen. Muskelstarke Abflußvenen, dem Knochen benachbart, sammeln das Blut aus dem Schwellgewebe. Seine Füllung wird sowohl durch die Kontraktion der Sphinkteren in der Tiefe des kavernösen Gewebes als auch der Ringmuskulatur der Abflußvenen reflektorisch bewerkstelligt. Die Entleerung erfolgt vor allem durch Erschlaffung der Muskulatur der Abflußvenen. Lymphgefäße kommen besonders reichlich in den stark vaskularisierten Schleimhautpartien vor.

Der in der Regia olfactoria mit Sinnesepithel bekleidete Teil der Nase nimmt beiderseits nur eine kleine Fläche ein. Das gegen äußere Einflüsse durch seinen versteckten Sitz geschützte Riechepithel besteht aus Sinnes- und Stützzellen. Die spindelförmige "Riechzellen" durchsetzen die ganze Epithelschicht und münden an der Oberfläche in einen schlanken Fortsatz, der je 6-8 Riechhärchen aussendet. Die Stützzellen sind ähnlich gestaltet wie das Respirationsepithel, jedoch ohne Flimmern. Eine Basalmembran besitzt das Riechepithel nicht.

Die Nasenschleimhaut hat die Aufgabe bei ruhiger Einatmung durch die Nase die Luft auf ihrem Weg bis zu den Lungen der Körperwärme fast vollständig anzugleichen und mit Wasserdampf zu sättigen. (Im Nasen- Rachenraum 32°-34° Celsius und 79% relative Luftfeuchtigkeit(PERWITZSCHKY)). Hierzu tragen bei vertiefter Atmung noch die Nasennebenhöhlen bei, die eine wesentliche Vergrößerung der Schleimhautoberfläche darstellen.Außerdem wird die Luft von Staubteilchen gereinigt, da diese in dem schleimigen Überzug haften bleiben und

durch das Flimmerepithel wieder hinausbefördert werden. Bis zu 80% des Staubes können auf diese Weise zurückgehalten werden. Die Fähigkeit hierzu wechselt bei verschiedenen Menschen ist aber für den einzelnen verhältnismäßig konstant (LEHMANN).

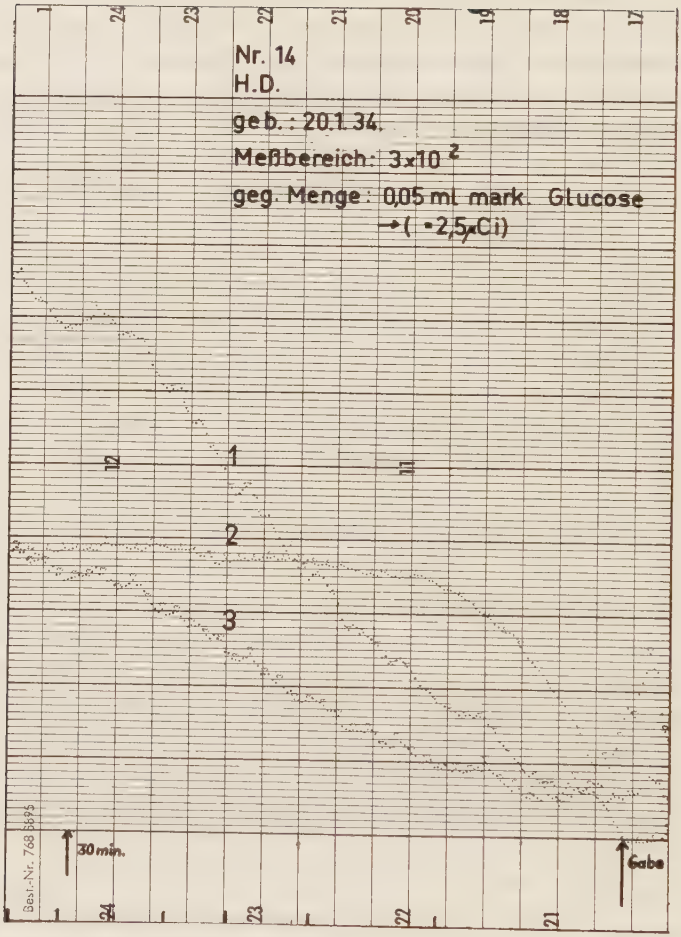


Abbildung 4: Kurvenbild einer Nasenmuschelschleimhaut-untersuchung bei Gabe von 0,05 ml markierter Glucose

1 = $^{14}CO_2$-Kurve
2 = CO_2-Kurve
3 = Quotient von 1 und 2

ERGEBNISSE

I) 0,05 ml uniform markierte D-Glucose (= 2,5 /u Ci) auf normale Nasenmuschelschleimhaut.

Ausgewertet wurden Untersuchungen an 12 Personen. Bei der Untersuchung wird die Zeit von der Applikation bis zum Erscheinen der ersten Radioaktivität in der Ausatmungsluft als Erscheinungszeit (t_1) bezeichnet. Sie schwankt zwischen 2 min. und 7 min. 30 sec. Diese Zeit t_1 wird von vielen Faktoren bestimmt, dem Zustand der Schleimhaut, der Resorption und vor allem der Verteilungsfläche. Das Merkmal t_1 ist statistisch unregelmäßig verteilt und für die Prüfung der Aufnahmefähigkeit ungeeignet. Die Zeit des ersten Auftretens von Radioaktivität bis zum Erreichen einer spezifischen Aktivität von 1 wird als Erscheinungszeit (t_2) bezeichnet. Zu diesem Zeitpunkt schneiden sich die Kurven der CO_2-Konzentration und der $^{14}CO_2$-Zeitaktivitätsfunktion. (Siehe auch Abb. 4,7 u.8) Der Wert für t_2 schwankt wie t_1 innerhalb bestimmter Grenzen, hier zwischen 8 min. 36 sec. und 22 min. 24 sec. Die Radioaktivität nimmt in der Regel ständig zu, so daß t_2 normalerweise innerhalb 22 min. 24 sec. liegt (Siehe Abbildung 5). Die in 30 min. ausgeatmete Aktivität und die Prozent der applizierten Dosis sind in Tabelle 1 zusammengestellt und werden nach folgendem Beispiel berechnet.

Berechnungsbeispiel

Quantitative Bestimmung der ^{14}C-Aktivität mit dem Exhalationsmeßgerät FHT 50

Versuchsperson Nr. 14: H.D. geb. 20. 1. 34; Größe: 170 cm; Gewicht: 85 kg; Diagnose: normale Nasenschleimhaut; Applikation von 2,5 /u Ci ^{14}C D-Glucose; Vorschub: 300 mm/h 1 Raster = 2 min.

Die in der Zeiteinheit abgeatmete ^{14}C-Aktivität (a) berechnet sich nach folgender Formel:

$$a = \frac{I \cdot \Phi}{K_1} \quad \text{in } /u\,Ci/min.$$

I = Impulsrate in ipm

Φ = Gasdurchflußmenge in $cm^3/min.$

K_1 = Eichkonstante in ipm/$/u\,Ci/cm^3$

Die regelbare Durchflußmenge wird konstant gehalten, in diesem Beispiel 1 m^3/h. Bei konstanter Durchflußmenge ist die gesamte ausgeatmete ^{14}C-Aktivität (A) durch folgenden Ausdruck gegeben:

$$A = \int_T^0 a \cdot dt = \frac{\Phi}{K_1} \cdot \int_T^0 I(t) \cdot dt \; (/u\,Ci)$$

Integriert wird über die Dauer von 30 Minuten. Der Wert des Integrals kann durch Auszählung der Randmakierungen ermittelt werden.

Berechnung: Meßbereich: 3×10^2 ipm
Durchfluß : 1 m^3/h
Dauer : 30 min.
Impulse : 3300
Küvette : 2900 cm^3

$$\Phi = 10^3\ l/h = \frac{10^3 \cdot 10^3}{60} = 1{,}66 \cdot 10^4\ cm^3/min.$$

Die Eichkonstante K_1 richtet sich nach dem Küvetteninhalt. Sie beträgt bei der in unseren Versuchen verwendeten Küvette $K_1 = 13 \cdot 10^8$ ipm/$/u\,Ci/cm^3$

$$A = \frac{1{,}66 \cdot 10^4}{13 \cdot 10^8} \cdot 3300 = 0{,}042\ /u\,Ci$$

Da 2,5 $/u$ Ci Aktivität gegeben wurden, entsprechen 0,042 $/u$ Ci 1,68 % der applizierten Dosis.

Diese Prozentzahl wird noch mit einem Faktor multipliziert, der sich aus der Körperoberfläche der Versuchsperson ergibt. Bei einer Normalgröße von 175 cm und einem Normalgewicht von 70 kg ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,85 m^2. (Sie errechnet sich nach der Formel von D. du BOIS und E.F. du BOIS $O = 167{,}2 \sqrt{kg} \cdot \sqrt{cm}$ in cm^2) Setzt man die normale Körperoberfläche gleich 1, so ergibt das für unsere Versuchsperson bei einer Körperoberfläche von 1,96 m^2 den Faktor 0,945; auf die Körperoberfläche bezogen entspricht dies : 1,68 % · 0,945 = 1,58 %

TABELLE 1: 0,05 ml uniform markierte Glucose auf normale Nasenmuschelschleimhaut

Versuchs-person Nr.	Impulse pro 30 min.	Aktivität in μ Ci pro 30 min.	% der applizierten Dosis in 30 min. als $^{14}CO_2$ mit der Atemluft ausgeschieden	auf die Körperoberfläche bezogen
1	2300	0,029	1,16 %	1,32 %
5	2400	0,031	1,23	1,22
11	2600	0,033	1,32	1,20
10	2700	0,034	1,36	1,22
12	2700	0,034	1,36	1,14
4	3000	0,038	1,52	1,89
17	3000	0,038	1,52	1,59
14	3300	0,042	1,68	1,58
21	3600	0,046	1,84	1,75
20	4700	0,060	2,40	1,89
15	4900	0,062	2,48	2,26
19	5600	0,071	2,84	2,70
Durchschnittswert:		0,043	1,72 %	1,65 %

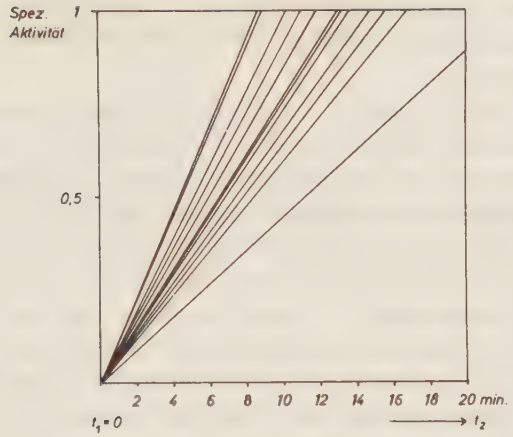


Abbildung 5: Anstieg der $^{14}CO_2$-Aktivität in der Zeit von t_1 bis t_2 bei Gabe von 0,05 ml uniform markierter Glucose. Die spezifische Aktivität von 1 wird zwischen 8 min. 36 sec. und 22 min. 24 sec. erreicht.

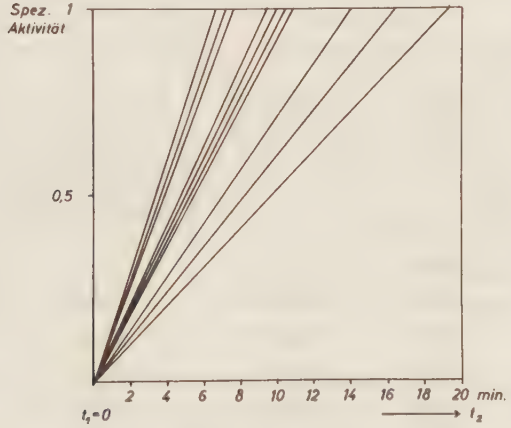


Abbildung 6: Anstieg der $^{14}CO_2$-Aktivität in der Zeit von t_1 bis t_2 bei Gabe von 0,05 ml uniform markierter Glucose + 0,05 ml destilliertem Wasser Die Erscheinungszeit t_2 liegt zwischen 7 min. 12 sec. und 19 min. 24 sec.

II) 0,05 ml uniform markierte D-Glucose (= 2,5 µ Ci) + 0,05 ml destilliertes Wasser auf normale Nasenmuschelschleimhaut.

Die Erscheinungszeit t_2 liegt bei den Untersuchungen an 10 Personen zwischen 7 min. 12 sec. und 19 min. 24 sec. Ein wesentlicher Unterschied zur vorhergegangenen Versuchsreihe I ist nicht feststellbar (Vergleiche auch Abb.5 und 6). Dagegen liegt die in 30 min. ausgeatmete Aktivität mit 1,99 % (siehe Tabelle 2) über den Werten der Versuchsreihe I. Diese Tatsache ist nur dadurch zu erklären, daß bei gleichzeitiger Zugabe von 0,05 ml destilliertem Wasser eine größere Oberfläche der Nasenschleimhaut zur Aufnahme der markierten Glucose zur Verfügung steht. Die Versuchsreihe II wurde durchgeführt, um für alle nachfolgenden Untersuchungen bessere Vergleichsmöglichkeiten zu haben. Auch dort wurde immer eine Flüssigkeitsmenge von insgesamt 0,1 ml verwendet.

TABELLE 2: 0,05 ml uniform markierte Glucose + 0,05 ml destilliertes Wasser auf normale Nasenmuschelschleimhaut

Versuchsperson Nr.	Impulse pro 30 min.	Aktivität in µ Ci pro 30 min.	% der applizierten Dosis in 30 min. als $^{14}CO_2$ mit der Atemluft ausgeschieden	auf die Körperoberfläche bezogen
70	2600	0,033	1,32 %	1,31 %
65	2800	0,036	1,44	1,50
67	3100	0,039	1,56	1,72
27	3200	0,041	1,64	1,56
69	3400	0,043	1,72	1,82
73	4100	0,052	2,08	1,85
30	4400	0,056	2,24	2,30
66	4800	0,061	2,44	2,34
68	5500	0,070	2,80	2,76
74	5500	0,070	2,80	2,76
Durchschnittswert:		0,050	2,00%	1,99 %

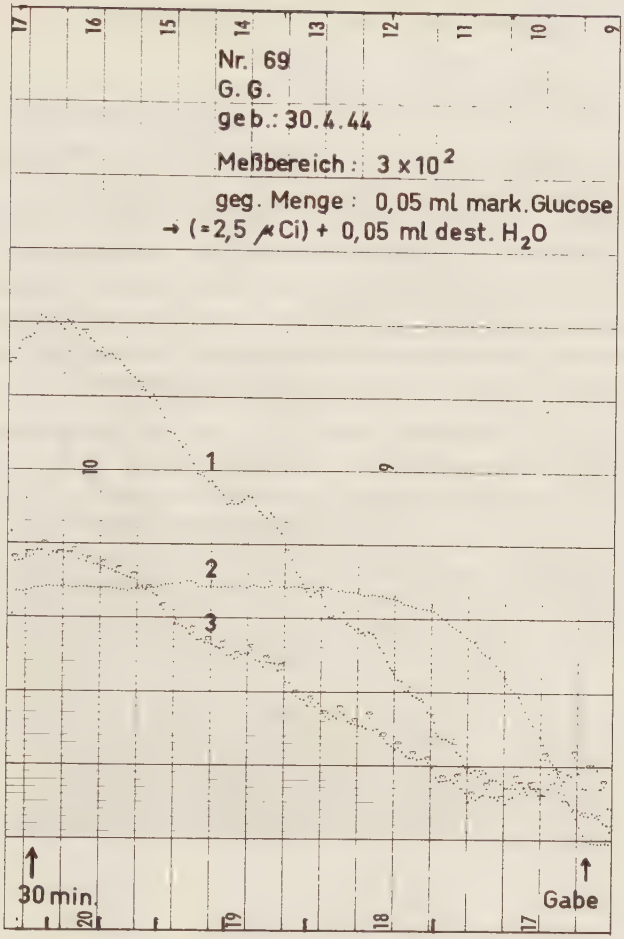


Abbildung 7: Kurvenbild einer Nasenmuschelschleimhaut-untersuchung bei Gabe von 0,05 ml markierter Glucose + 0,05 ml destilliertem Wasser

III) 0,05 ml markierte D-Glucose (= 2,5 µ Ci)
+ 0,05 ml Tris-Pufferlösung pH 8 nach GOMORI

Verwendet wurde eine 0,2 Mol Tris-Pufferlösung pH 8, deren pH-Wert nur wenig über den von BREUNINGER gemessenen Normalwerten des Nasenschleims liegt. Ein schädigender Einfluß auf die Schleimhaut war somit nicht zu erwarten. Diese Annahme stützte sich auch auf die von V. SPRINGER in seiner Dissertation gemachten Untersuchungen, die anhand von histologischen Präparaten zeigten, daß eine mit alkalischem Pufferschleim von pH 8 beschickte Nasenschleimhaut von Meerschweinchen keinerlei Veränderungen aufweist.

Bei den an 24 Personen durchgeführten Untersuchungen lag die Erscheinungszeit t_2 zwischen 4 und 14 min. und hatte die geringste Streubreite aller Versuche (Abb. 9). Die in 30 Minuten ausgeatmete Aktivität liegt mit 2,82 % deutlich über dem in Versuchsreihe II erzielten Durchschnittswert.

TABELLE 3: 0,05 ml uniform markierte Glucose + 0,05 ml Tris-Pufferlösung pH 8 auf normale Nasenmuschelschleimhaut

Versuchsperson Nr.	Impulse pro 30 min.	Aktivität in µ Ci pro 30 min.	% der applizierten Dosis in 30 min. als $^{14}CO_2$ mit der Atemluft ausgeschieden	auf die Körperoberfläche bezogen
35	3400	0,043	1,72 %	1,82 %
40	3500	0,045	1,80	1,83
33	3700	0,047	1,88	2,16
28	3800	0,049	1,96	2,02
39	3900	0,050	2,00	2,03
37	4000	0,051	2,04	2,12
38	4000	0,051	2,04	2,20
44	4300	0,055	2,20	2,66
34	4400	0,056	2,24	2,32
42	4500	0,057	2,28	2,50
76	4500	0,057	2,28	2,39
59	4700	0,060	2,40	2,44
46	4900	0,062	2,48	2,43
45	5000	0,064	2,56	2,45
60	5000	0,064	2,56	2,87
41	5100	0,065	2,60	2,34
77	5400	0,069	2,76	3,40
78	5400	0,069	2,76	2,94
48	5900	0,075	3,00	3,06
52	7600	0,097	3,88	4,20
36	7700	0,098	3,92	3,62
75	8100	0,103	4,14	4,06
43	9000	0,115	4,60	5,09
31	11000	0,140	5,60	5,18
Durchschnittswert:		0,068	2,72 %	2,82 %

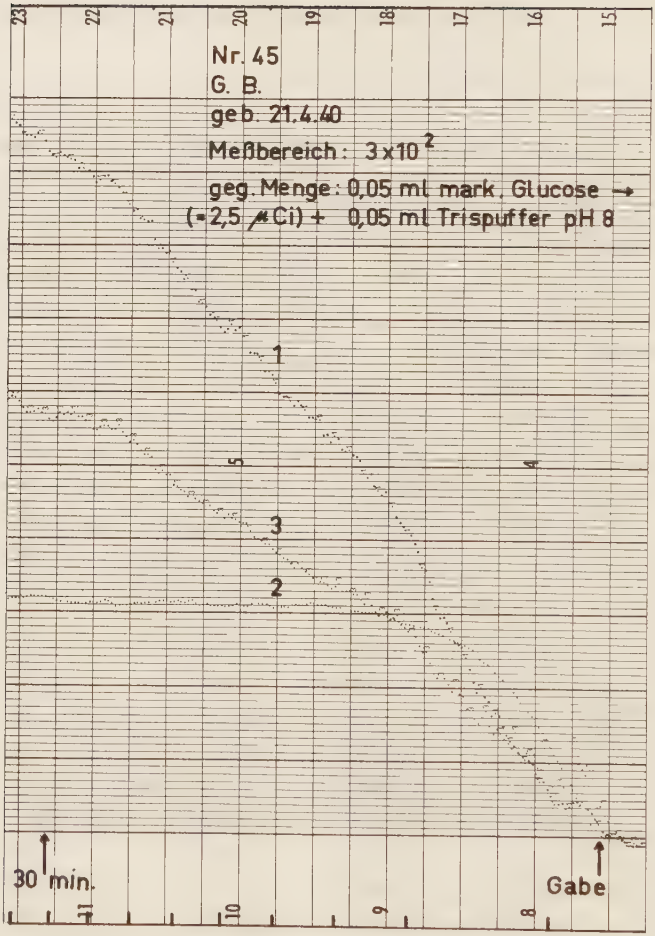


Abbildung 8: Kurvenbild einer Nasenmuschelschleimhaut-untersuchung bei Gabe von 0,05 ml markierter Glucose + 0,05 ml Tris-Pufferlösung pH 8

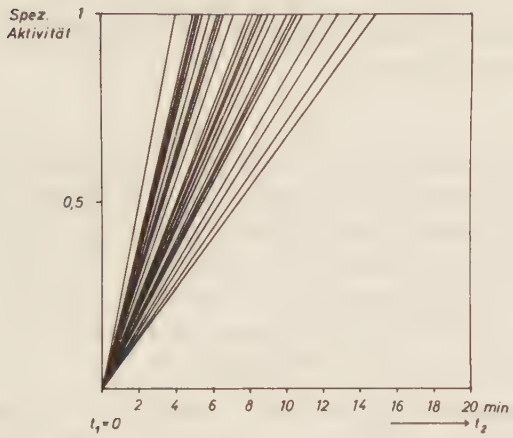


Abbildung 9: Anstieg der $^{14}CO_2$-Aktivität in der Zeit von t_1 bis t_2 bei Gabe von 0,05 ml markierter Glucose + 0,05 ml Tris-Pufferlösung pH 8. Die spezifische Aktivität von 1 wird zwischen 4 und 14 min. erreicht.

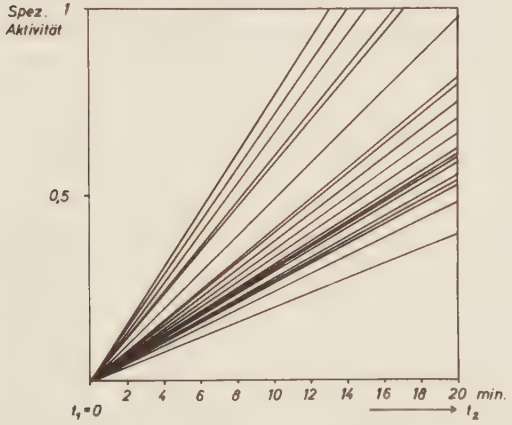


Abbildung 10: Die Erscheinungszeit t_2 liegt bei der Gabe von 0,05 ml markierter Glucose + 0,05 ml Trismaleat-Pufferlösung pH 6 zwischen 13 und 50 min.

IV) 0,05 ml markierte D-Glucose (= 2,5 µ Ci) + 0,05 ml Trismaleat-Pufferlösung pH 6 nach GOMORI auf normale Nasenmuschelschleimhaut.

In dieser Versuchsreihe wurde keine 0,2 Mol-, sondern eine 0,4 Mol-Pufferlösung verwendet, da sich bei Vorversuchen herausgestellt hatte, daß die Pufferkapazität einer 0,2 Mol-Lösung zu schnell erschöpft war. Diese Feststellung stand auch im Einklang mit den Untersuchungen von BREUNINGER, der nachwies, daß die Pufferkapazität des Nasenschleims gegenüber Säuren wesentlich besser ist als die gegenüber Alkali.

Die spezifische Aktivität von 1 wurde bei den Untersuchungen an 20 Patienten wesentlich später erreicht als bei Zugabe einer alkalischen Puffersubstanz (Vergl. Abb. 10 und 9). Die Erscheinungszeit t_2 lag hier zwischen 13 und circa 50 Minuten. Genaue Zeiten konnten für die hohen Werte nicht ermittelt werden, da sich die Kurven der CO_2-Konzentration und der $^{14}CO_2$-Zeitaktivitätsfunktion nicht innerhalb der Untersuchungszeit von 30 Minuten schnitten (Abb. 11).

TABELLE 4: 0,05 ml uniform markierte Glucose + 0,05 ml Trismaleat-Pufferlösung pH 6 auf normale Nasenmuschelschleimhaut

Versuchsperson Nr.	Impulse pro 30 min.	Aktivität in µ Ci pro 30 min.	% der applizierten Dosis in 30 min. als $^{14}CO_2$ mit der Atemluft ausgeschieden	auf die Körperoberfläche bezogen
51	1400	0,018	0,72 %	0,66 %
84	1800	0,023	0,92	1,02
85	1800	0,023	0,92	0,92
82	1900	0,024	0,96	0,95
81	1900	0,024	0,96	1,26
50	1900	0,024	0,96	0,90
83	2000	0,026	1,04	1,00
86	2000	0,026	1,04	1,18
79	2300	0,029	1,16	1,20
62	2300	0,029	1,16	1,06
64	2300	0,029	1,16	1,17
80	2400	0,031	1,24	1,06
55	2500	0,032	1,28	1,15
56	2500	0,032	1,28	1,47
58	2700	0,034	1,36	1,73
63	2800	0,036	1,44	1,40
57	2900	0,037	1,48	1,42
61	3000	0,038	1,52	1,89
53	3200	0,041	1,64	1,56
47	3600	0,046	1,84	2,24
Durchschnittswert:		0,030	1,20 %	1,26 %

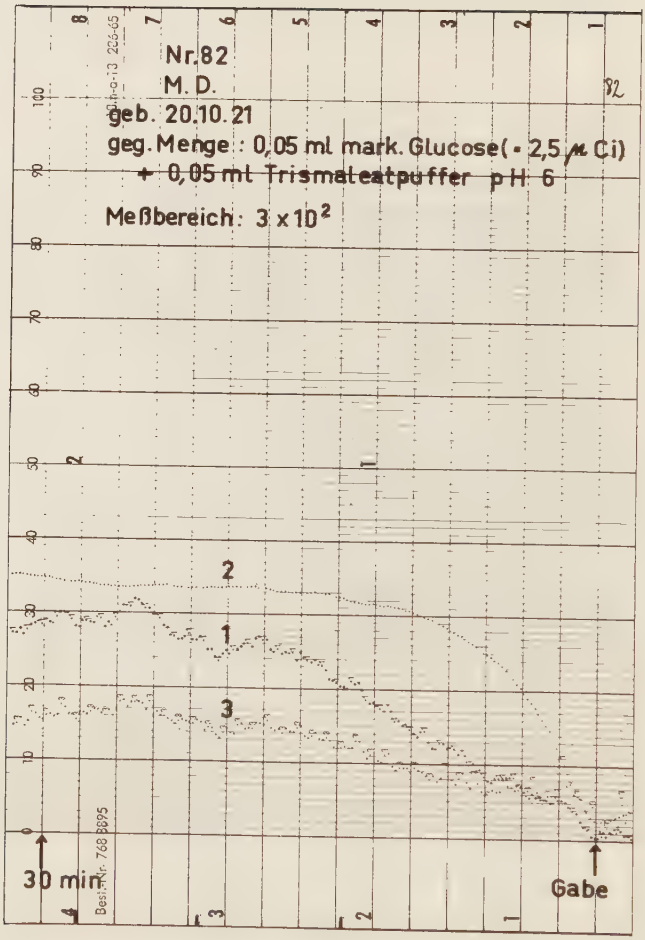


Abbildung 11: Kurvenbild einer Nasenmuschelschleimhautuntersuchung bei Gabe von 0,05 ml markierter Glucose + 0,05 ml Trismaleat-Pufferlösung pH 6

Anhang

Hier seien noch einige Untersuchungen verschiedener Art erwähnt.

1) Intravenöse Gabe der markierten Glucose (= 2,5 µ Ci) in 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung als Infusion über die Dauer von 7 Minuten.

Auffallend war hier, daß bei langsamer Zufuhr der markierten Glucose mit 0,45 % eine wesentlich geringere Aktivität ausgeatmet wurde als bei kurzfristiger intravenöser Gabe. In der Dissertation von H.J.BERL wird hierfür ein Durchschnittswert von 2,16 % angegeben (Siehe Tabelle 5; Versuchsperson Nr. 92 und 93).

2) Intramusculär (in den Wadenmuskel) injizierte markierte Glucose (= 2,5 µ Ci).

Bei Injektion der markierten Glucose in den Wadenmuskel wurde in 30 Minuten nur eine geringe Aktivität ausgeatmet. Auch am tätigen Muskel kam es zu keinem nachweisbaren Anstieg der $^{14}CO_2$-Aktivitätsfunktionkurve.
(Ergebnisse Tabelle 5; Versuchsperson Nr. 72 und 71)

3) Intramusculär (in die Zunge) injizierte markierte Glucose (= 2,5 µ Ci) + 0,25 ml Xylocainlösung.

Bei einem Patienten mit einem Zungencarcinom wurde in den noch gesunden Teil der Zunge markierte Glucose mit Xylocainlösung injiziert. Dabei kam es kaum zu einem Aktivitätsanstieg in der ausgeatmeten Luft (Siehe Tabelle 5; Versuchsperson Nr. 87). Das Ergebnis entsprach etwa dem der intramusculär (in den Wadenmuskel) durchgeführten Injektion. Bemerkenswert aber ist hier, daß H.J.BERL, der markierte Glucose auf die Zungenschleimhaut aufträufelte, dabei einen Durchschnittswert von 10,84 % der applizierten Dosis, bezogen auf die Körperoberfläche feststellte.

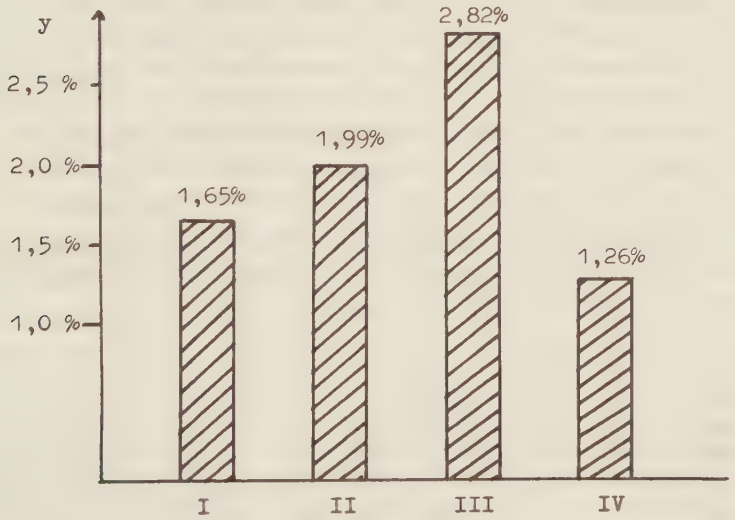
TABELLE 5

Versuchs-person Nr.	Impulse pro 30 min.	Aktivität in µ Ci pro 30 min.	% der applizierten Dosis in 30 min. als $^{14}CO_2$ mit der Atemluft ausgeschieden	auf die Körperoberfläche bezogen
Intravenöse Gabe als Infusion				
92	600	0,008	0,24 %	0,27 %
93	1200	0,015	0,60	0,63
Intramusculäre Injektion in den Wadenmuskel				
72	1000	0,013	0,52 %	0,46 %
71	1300	0,016	0,66	0,64
Intramusculäre Injektion in die Zunge				
87	1400	0,018	0,72 %	0,83 %

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe des $^{14}CO_2$-Exhalationsmeßgerätes FHT 50 (FRIESECKE & HOEPFNER) die Aufnahme markierter Glucose durch die Nasenschleimhaut im sauren und alkalischen Bereich untersucht. Die jeweils verwendete Radioaktivität lag mit 2,5 /u Ci weit unter der erlaubten Höchstgrenze für diagnostische Maßnahmen. Die Glucose bot sich als Testsubstanz an, weil sie relativ rasch im Organismus abgebaut wird und es sich um einen nicht dissoziierten, gut wasserlöslichen Stoff handelt. Da außerdem die verwendete Glucoselösung hypoton war, konnte eine unspezifische Beeinflussung der Schleimhautoberfläche ausgeschlossen werden (BREUNINGER).

Graphisch dargestellt ergaben sich folgende Ergebnisse:



I = markierte Glucose auf normale Nasenschleimhaut

II = markierte Glucose + destilliertes Wasser auf normale Nasenschleimhaut

III = markierte Glucose + Tris-Pufferlösung pH 8 nach GOMORI auf normale Nasenschleimhaut

IV = markierte Glucose + Trismaleat-Pufferlösung pH 6 nach GOMORI auf normale Nasenschleimhaut

y = % der applizierten Dosis, als $^{14}CO_2$ mit der Atemluft in 30 min ausgeschieden, bezogen auf die Körperoberfläche

Im Anhang dieser Arbeit werden noch einige Untersuchungen beschrieben, bei denen markierte Glucose als intravenöse Infusion gegeben und intramusculär injiziert wurde. Bei intramusculärer Injektion und bei intravenöser Infusion wurden mit 0,55 % bzw. 0,45 % der applizierten Dosis, bezogen auf die Körperoberfläche der Versuchsperson, innerhalb 30 Minuten nur sehr geringe Mengen an $^{14}CO_2$ ausgeatmet.

Die Untersuchungen an der Nasenschleimhaut zeigten bei Zusatz einer alkalischen Puffersubstanz die größte Aufnahmefähigkeit der markierten Glucose. Bei Zusatz einer sauren Pufferlösung dagegen betrug die Aufnahmefähigkeit nur noch 44 % der mit alkalischer Puffersubstanz erzielten.

Diese Ergebnisse bestätigen im wesentlichen die Untersuchungen von BREUNINGER, die mit Glucose an einer isolierten Nasenschleimschicht durchgeführt wurden. Zwar liegen die absoluten, auf die durchdiffundierte Menge Glucose, bezogenen Werte bei BREUNINGER bedeutend höher, und die Versuchsdauer betrug nur 20 Minuten, dennoch ist aus Abbildung 12 deutlich ersichtlich, daß ein Nasenschleim mit dem pH-Wert 8 dem Eindringen der Glucose einen viel geringeren Widerstand leistet als ein solcher mit dem pH-Wert 6.

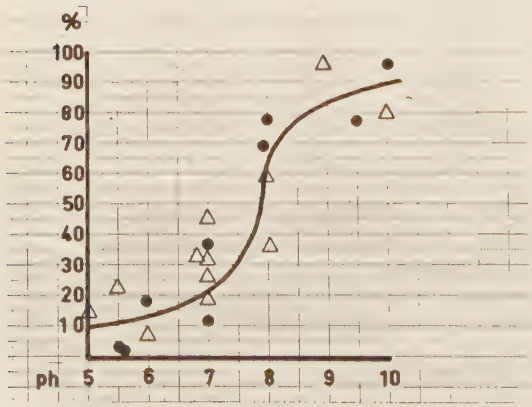


Abb. 12

% der durch die Schleimschicht diffundierten Menge Glucose in Abhängigkeit vom pH-Wert.

Glucosenachweis mit:

△ = Silber-Azid

● = Triphenyltetrazonium-Chlorid

(n. BREUNINGER)

Der Unterschied ist damit zu erklären, daß ein alkalischer Nasenschleim sich in solartigem, ein saurer in gelartigem Zustand befindet.

Die Feststellungen BREUNINGERS gelten natürlich nur für die isolierte Schleimschicht, können also nicht als allein entscheidende Faktoren für die Untersuchungen am Patienten übernommen werden. In diesem Zusammenhang sei nur darauf hingewiesen, daß ein alkalischer Schleim infolge seiner geringeren Adhäsion an abhängigen Stellen des Nasenlumens eine dünnere Schichtdecke bildet und somit unsere Testsubstanz schneller zur Schleimhautoberfläche diffundieren kann.

Inwieweit durch Zugabe einer alkalischen oder sauren Puffersubstanz auch an der Schleimhaut selbst Veränderungen hervorgerufen werden (Schleimschicht und Schleimhaut stellen ja in jedem Fall eine funktionelle Einheit dar) kann hier nicht geklärt werden. Es sei allerdings erwähnt, daß V. SPRINGER an der Nasenschleimhaut von Meerschweinchen, die über längere Zeit mit Pufferschleim pH 8 beschickt wurden, keine histologisch sichtbaren Veränderungen feststellen konnte.

Sollten die hier nur für die Glucose gemachten Feststellungen auch für chemisch indifferente Makromoleküle (z.B. in der Größe von Viren) zutreffen, so könnte daraus vielleicht eine Erklärung für die Entstehung der banalen Erkältungskrankheit abgeleitet werden. Jeder Kältereiz ruft bekanntlich eine erhöhte Nasenschleimproduktion hervor; der Schleim wird alkalischer. Daraus würde sich dann ergeben, daß Viren leichter von der Nasenschleimhaut aufgenommen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

BARGMANN, W. — Histologische und mikroskopische Anatomie des Menschen. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1959)

BERL, H.J. — Die Aufnahme markierter Glucose von Schleimhäuten in Nase, Mund und Ohr. Dissertation Tübingen 1967

BLAZEK, F. — Cas. Lek. ces. 833 (1957)

BREUNINGER, H. — Über die Verweildauer von Salzlösungen, Ölen, Schleim und Emulsionen auf der Nasenschleimhaut. HNO (Berl.) 6, 235 (1957)

Der Einfluß der Löslichkeitsart von Arzneistoffen auf die Resorption durch die menschliche Nasenschleimhaut. Arch. Ohr- usw. Heilk. 172, 277 (1958)

Über die Stoffwechselwirkung einiger abschwellender Mittel (Privin, Adrianol, Ephedrin) und des Pantocains an der Nasenschleimhaut der Ratte. Arch. Ohr- usw. Heilk. 172, 406 (1958)

Die lokale Reaktion der menschlichen Nasenschleimhaut auf osmotischen Reiz. Arch. Ohr- usw. Heilk. 174, 321 (1959)

Grundlagen zur örtlichen Behandlung der Nasenschleimhaut. Habilitationsschrift Tübingen 1962

Über das physikalisch-chemische Verhalten des Nasenschleims. Arch. Ohr.- usw. Heilk. 184, 133 (1964)

Über die Diffusion von Stoffen verschiedener Größe und Löslichkeit im Nasenschleim. Arch. Ohr- usw. Heilk. 187, 662 (1965)

Untersuchungen zur Pharmakologie der Nasenschleimhaut. Arch. Ohr- usw. Heilk. 188, 211 (1967)

BREUNINGER, H. u. KHAN, A.N. — Über die lokale Wirkung von Vitamin A an der Nasenschleimhaut. HNO (Berl.) 8, 280 (1960)

BREUNINGER, H. u. SPRENGER, F. — Über die lokale Wirkung von Prednisolon an der menschlichen Nasenschleimhaut. HNO (Berl.) 9, 225 (1961)

COLLENS, W. u. GOLDZIEHER, M. — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 1756 (1932)

EGIDI, E.	Pediatr. prat. (S. Paulo) 15, 401 (1940)
FABRICANT, N.D.	Eye, Ear, Nose Thr. Monthly 42, 64 u. 73 (1963)
GEBAUER, H. u. SUTTOR, F.	Ein Meßgerät zur kontinuierlichen Bestimmung der ^{14}C-Aktivität und CO_2-Konzentration mit großflächigen Methandurchflußzählrohren Zeitschrift Atompraxis 9 (1966)
GUGLIELMONE, P.L.	Pren. med. argent. 51, 887 (1964)
HILDING, A.	Ann. Otol. Rhinol. 41, 52 (1938)
HUNTINGFORD, P.J.	Brit. med. J. I, 709 (1961)
HYDE, R.W.	Ann. Otolaryng. 62, 957 (1953)
ISHIHARA, T.	Ref. Zbl. Hals- usw. Heilk. 49, 364 (1954)
KLEBS, A.C.	Bull. Johns. Hopk. Hosp. 24, 69 (1913)
LAPIN, G.N. u. UMANSKIJ	Vestn. Otol. i t.d. H. 3, 70-73 (1952)
LEUTHARDT, F	Lehrbuch der Phsiologischen Chemie Walter de Gryter u. Co. Berlin (1959)
NAUMANN, H.H.	Über die Resorptionsfähigkeit verschiedener Schleimhautabschnitte Arch. Ohr- usw. Heilk. 165, 481 (1954)
	Intravitale Beobachtungen an der Nasenschleimhaut Arch. Ohr- usw. Heilk. 173, 275 (1958)
PROETZ, A.W.	Essays on the applied physiology of the nose Annals Publishing Company Saint Louis (1941)
REDENDO-PIZARRO,F. CAVAY-HAZEN, E.	Bol. esp. Otorinolaryng. 8, 5 (1956)
RICHTNER, N.G.	Acta Otolaryng. 49, 1 (1943)
SABELLI, A.	Semana med.(1936) II, 1493
SCHWIEGK, H. u. TURBA, F.	Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie Springer Verlag Berlin (1961)
SPRINGER, V.	Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Bichromatlösung auf die Nasenschleimhaut von Meerschweinchen mit und ohne Vorgabe von Puffersubstanz Dissertation Tübingen 1968
TA-PEN LIN	J. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. Japan 59, 33 (1956)

TONNDORF, J.	Ann. Otolaryng. 62, 630 (1953)
TRUTNEW, W.K. u. GROMOW, W.W.	Ref. Zbl. Hals- usw. Heilk. 27, 213 (1937)
UTHGENANNT, H.	Die Prüfung der Pankreasfunktion mit dem Glyzerin $^{14}C_1$-Tripalmitaltest Zeitschrift für Gastroenterologie Jahrgang 5, (1967)
YOFFEY, J.M.	J. Laryng. a. Otol. 72, 377 (1958)
ZASASOV, R.A.	Vestn. Otol. i.t.d. 6, 18-23 (1940)

Diese Arbeit wurde auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Dozent Dr. H. B r e u n i n g e r angefertigt. Herrn Dr. H. Breuninger danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die vielfältige Förderung der vorliegenden Untersuchungen.

Ebenso danke ich Herrn Dozent Dr. U. Feine vom Strahleninstitut der Universität Tübingen für die Bereitstellung des Meßgerätes und sonstiger Hilfsmittel, sowie für seine wertvolle Beratung beim technischen Teil dieser Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 24. 9. 1942 wurde ich, Konrad Busch, als Sohn des Gymnasialprofessors Kurt Busch und seiner Ehefrau Hilde, geb. Meyer, in Korntal geboren. Von 1948 bis 1953 besuchte ich die Volkschule und von 1953 bis 1962 das Gymnasium in Korntal. Hier legte ich auch die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1962 begann ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen das Studium der Zahnmedizin. Dort legte ich am 13. April 1965 die zahnärztliche Vorprüfung und am 14. Dezember 1967 das Staatsexamen ab.

Zur Zeit bin ich als Stabsarzt d. Res. an der Bundeswehrzahnstation in Böblingen tätig.